MUSTER DER ISOENZYME DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE IM KRANKHAFT VERÄNDERTEN GEWEBE DES MENSCHEN

Untersuchung über krankheitsbedingte Veränderungen der Isoenzymaktivitäten der Alkalischen Phosphatase in Gewebsextrakten an den Beispielen Aorta und Leber

Dieter Sigel

Diss. Frankfurt am Main
1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MUSTER DER ISOENZYME DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE IM KRANKHAFT VERÄNDERTEN GEWEBE DES MENSCHEN

Untersuchung über krankheitsbedingte Veränderungen der Isoenzymaktivitäten der Alkalischen Phosphatase in Gewebsextrakten an den Beispielen Aorta und Leber

Dieter Sigel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0017

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. W. Schoeppe)

MUSTER DER ISOENZYME DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE IM KRANKHAFT VERÄNDERTEN GEWEBE DES MENSCHEN

Untersuchung über krankheitsbedingte Veränderungen der Isoenzymaktivitäten in Gewebsextrakten an den Beispielen Aorta und Leber

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dieter Sigel

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main
1983

Dekan : Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent : Prof. Dr. med. U. Seiffert
Korreferent : Prof. Dr. med. K. Hübner

Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 1983

Druck: Dipa - Druck, 6000 Frankfurt, Tel. 55 61 88

ABSTRACT

SIGEL, DIETER:

Muster der Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase im krankhaft veränderten Gewebe des Menschen
Untersuchung über krankheitsbedingte Veränderungen der Isoenzymaktivitäten in Gewebsextrakten an den Beispielen Aorta und Leber.

35 Proben aus Aortengeweben werden nach dem Grad der arteriosklerotischen Veränderungen in 3 Gruppen eingeteilt. Es wird geprüft, ob zwischen den 3 Gruppen Veränderungen in der Aktivität der Alkalischen Phosphatase sowie deren Isoenzyme (API) auftreten.

Mit zunehmendem Grad der Arteriosklerose kommt es zu einer Verminderung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase im Aortengewebe und zu einer Reduktion der Aktivität der API I, III und IV.

Weiterhin werden die Alkalische Phosphatase und die API aus 62 Proben krankhaft veränderter Lebergewebe analysiert und mit den Werten aus unverändertem Lebergewebe verglichen.

Die krankhaft veränderten Lebergewebe weisen im Vergleich mit normalem Lebergewebe fast regelmäßig erhöhte Aktivitäten an Alkalischer Phosphatase und deren Isoenzymen API I und III auf.

In 30 % der Proben aus dem Gewebe von Lungenprimärtumoren kann API II nachgewiesen werden.

Eine der Proben aus hepatocellulären Carcinomen besitzt ein normales Isoenzymmuster. Der Gewebsextrakt weist jedoch eine für Leber ungewöhnlich hohe Aktivitätshemmung der Alkalischen Phosphatase und der API durch l-Phenylalanin auf, die darauf hindeutet, daß eine Hepatom-AP vorliegt.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 1

2. Material und Methoden 5
   2.1. Material 5
   2.2. Methoden 7

3. Ergebnisse 11
   3.1. Aktivitäten der API in arteriosklerotisch verändertem Aortengewebe 11
   3.2. Aktivitäten der API in krankhaft verändertem Lebergewebe 14
      3.2.1. Lungenprimärtumorgewebe und dessen Filiagewebe in der Leber 14
      3.2.2. Leberfiliagewebe von Mammacarcinomen 18
      3.2.3. Leberprimärtumorgewebe 20
      3.2.4. Leberfiliagewebe von Gallenblasencarcinomen 22
      3.2.5. Lebertumorgewebe (allgemein) 24
      3.2.6. Fettlebergewebe 24
      3.2.7. Gewebe der Gruppe Fettcirrhosen 27
      3.2.8. Gewebe der Gruppe postnekrotische Cirrhosen 27
      3.2.9. Gewebe der Gruppen Schockleber, Hepatosen und Siderosen 27
      3.2.10. Übersicht über die Gruppen der krankhaft veränderten Lebergewebe 32

4. Diskussion 33

5. Zusammenfassung 42

6. Literaturverzeichnis 44

7. Tabellarischer Anhang 50

Abkürzungen:

AP	= Alkalische Phosphatase, d.h. Summe der Isoenzyme
API	= Isoenzym(e) der Alkalischen Phosphatase (1)
API I	= 1. Bande (von der Anode gezählt) auf der Folie
	= 1. Leberbande
API II	= 2. Bande auf der Folie
	= Knochenbande
API III	= 3. Bande auf der Folie
	= 2. Leberbande
API IV	= 4. Bande auf der Folie
	= Dünndarmbande
API V	= 5. Bande auf der Folie
	= physiologische Gallenbande
API V_p	= pathologische Gallenbande
n	= Stichprobenumfang
P	= Signifikanz
n.s.	= nicht signifikant nach dem Median-Test
x	= Wert aus sachlichen Gründen nicht feststellbar, z.B. Nenner = 0
-	= es existiert kein Wert, da n= 0
$s_{\tilde{x}}$	= Standartabweichung des Medians
x_{min}	= niedrigster Wert der Stichprobe
x_{max}	= höchster Wert der Stichprobe
IQ	= Isoenzymquotient
CAF	= Celluloseacetatfolie
PAG	= Polyacrylamidgel

1. Einleitung

Obwohl die Alkalische Phosphatase eines der am längsten bekannten Enzyme im menschlichen Serum darstellt (12), ist ihre Aufgabe im Organismus noch nicht geklärt.
Sie wirkt in vitro als Orthophosphomonoesterhydrolase und Phosphotransferase (13, 14). Ihr Vorkommen in der Mikrosomenfraktion (3) sowie licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen (15, 16) weisen darauf hin, daß zumindest ein Teil der AP ein membrangebundenes Enzym ist, dessen physiologische Aufgaben möglicherweise mit dem Prozeß der Absorption und Sekretion in bzw. aus der Zelle verknüpft ist (13, 14). Ob die Fähigkeit der AP, in vitro bei einem alkalischen pH Phosphatester zu hydrolysieren, physiologisch eine Rolle spielt oder ein Zufallsprodukt darstellt, ist noch ungeklärt. Kaplan z.B. ist der Ansicht, daß diese Fähigkeit eine zufällige unspezifische in-vitro-Eigenschaft verschiedener Adenosintriphosphatasen sein könnte, die keinerlei physiologische Bedeutung aufweist (14). Moss vertritt die Auffassung, daß die AP, bedingt durch ihre geringe Substratspezifität, im Metabolismus keine Stellung einnehmen kann, die sie lebensnotwendig werden läßt.

Trotzdem ist die Aktivität der AP (internationale Enzymklassifikation: E.C.3.1.3.1.) einer der am aussagekräftigsten und deshalb am häufigsten gebrauchten Parameter in der klinischen Routinediagnostik. Erhöhungen der AP im Serum werden insbesondere beobachtet bei einer Vielzahl von Leber und Gallenwegserkrankungen sowie bei Knochenerkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoblastenaktivität einhergehen. Jedoch weisen auch viele andere Organe erhebliche Mengen an AP auf, so daß die Bestimmung der AP allein im Serum häufig keinen eindeutigen Schluß auf die Organherkunft und somit auf die Krankheit zuläßt. Mit Hilfe des klinischen Befundes sowie weiterer Laborparameter (z.B. γ-GT, LAP) ist es häufig möglich,

im Falle der Erhöhung der AP eine sichere Diagnose zu stellen.

Weiterführende Untersuchungen führten zum Resultat, daß die AP im menschlichen Körper kein einheitliches Enzym darstellt, sondern daß multiple Formen existieren (20), die alle die Fähigkeit aufweisen, bei einem alkalischen pH Phosphatester zu hydrolysieren, die sich aber hinsichtlich anderer physikalischer und chemischer Eigenschaften durchaus unterscheiden. Die Differenzierung dieser multiplen Formen bzw. der API im Serum läßt einen exakteren Schluß auf die Organherkunft zu und ist somit für die Diagnosestellung aussagekräftiger als die Aktivität der AP allein (1, 24, 25, 26, 36).

Zur Differenzierung der API sind Methoden ausgearbeitet worden, die allein oder in Kombination (37) benutzt werden und bei denen die verschiedenen physikalischen, chemischen und immunologischen Eigenschaften der jeweiligen Isoenzyme ausgenutzt werden:

- Hitzeinaktivierung (19, 27-30, 35)
- unkompetitive Hemmung durch stereospezifische Inhibitoren (l-Phenylalanin, l-Homoarginin) (31-33, 38, 44)
- Harnstoffdenaturierung (34, 36)
- Behandlung mit Neuraminidase (47)
- chromatografische Methoden (Dünnschichtchromatografie, Sephadex G-200 Gelfiltration, DEAE-Celluloseacetatchromatografie (28, 39)
- immunologische Methoden (9, 48)
- elektrophoretische Methoden (auf Trägermaterial Papier, Stärkegel, Polyacrylamidgel, Agar und Agarosegel, Celluloseacetatfolie (1, 17, 18, 26, 37, 44, 45)

Alle diese Methoden sind aufgrund ihres großen technischen Aufwands, zeitraubender Methodik, ungenügender Isoenzymtrennung und/oder der Unmöglichkeit einer quantitativen Auswertung nicht als Routinebestimmung geeignet. Von Siede und Seiffert ist eine Methode entwickelt worden (1), die diese Nachteile nicht mehr aufweist: Einer elektrophoretischen Auftrennung auf Celluloseacetatfolie folgt eine spezielle Fixierung, um Diffusion und Elution des Enzymproteins zu vermeiden, dann eine spezifische Anfärbung und quantitative Auswertung. Mit Hilfe dieser Methode ist es gelungen, mit sehr guter Reproduzierbarkeit im Serum von Gesunden und Patienten mit pathologisch erhöhter AP fünf Isoenzyme nachzuweisen und diese den Organen zuzuordnen. Die API werden benannt gemäß ihrer Wanderstrecke im elektrischen Feld in:

API I (1. Leberisoenzym)
API II (Knochenisoenzym)
API III (2. Leberisoenzym)
API IV (Dünndarmisoenzym)
API V (physiologisches Gallenisoenzym)
API V_p (pathologisches Gallenisoenzym)

Es ist festgestellt worden, daß der Quotient API III/Vp (= $Leber_2$ - Isoenzym/pathologisches Gallenisoenzym) im Serum von Cholestasepatienten ein sehr signifikantes Unterscheidungskriterium zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase darstellt (2).

Weiterhin hat sich gezeigt, daß API III im Vergleich zu API I im Serum von Tumorkranken gegenüber dem Normalkollektiv erhöht ist (21).

Um eine bessere Kenntnis der Herkunft der API im Serum zu erhalten, sind von Sebastian-Sehr die API in verschiedenen gesunden Organen untersucht worden, mit dem Ergeb-

nis, daß jedes Organ ein relativ konstantes Isoenzymmuster aufweist. Bemerkenswert ist, daß viele Organe, die eine große Menge an AP enthalten, diese nicht gleichmäßig, sondern in unterschiedlicher Menge in die Blutbahn absondern.

Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit ist es, Veränderungen der Aktivitäten der API in krankhaft veränderten Organgeweben, insbesondere an den Beispielen Leber und Aorta, zu untersuchen. Bei diesen Untersuchungen sollen unter anderem folgende Fragen geklärt werden: Kommt es im Falle einer Organerkrankung nur deshalb zu einer Erhöhung eines bestimmten API im Serum, weil dieses durch die Schädigung der Zellstrukturen stärker in das Serum eingespült wird? Oder weist die geschädigte Zelle selbst schon Veränderungen der Aktivitäten der einzelnen API auf? Entstehen im Falle einer Organerkrankung neue API, die bisher noch nicht aufgetreten sind? Im Falle von Tumorerkrankungen ist in der Literatur wiederholt darüber berichtet worden (9-11, 22, 23).

Durch diese Untersuchungen soll ein besseres Verständnis der Veränderungen der API-Aktivitäten im Patientenserum erreicht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Es werden insgesamt 110 Gewebsproben analysiert, die bei Sektionen im Senckenbergschen Zentrum der Pathologie, Universitätsklinikum Frankfurt, entnommen worden sind. Die Gewebsproben entstammen:

der arteriosklerotisch veränderten Bauchaorta: diese werden makroskopisch in 3 Gruppen der Arteriosklerose entsprechend des Schweregrades eingeteilt:

Gruppe 1: makroskopisch nicht sichtbare Veränderungen bis vereinzelte bis linsengroße atheromatöse Plaques (n=15)

Gruppe 2: vermehrte atheromatöse Plaques bis beetartig konfluierende atheromatöse Veränderungen (n=11)

Gruppe 3: dichte konfluierende atheromatöse Beete mit Verkalkung und/oder Ulceration (n= 9)

pathologisch verändertem Lebergewebe und z.T. tumorös verändertem Lungengewebe:

- Primärtumorgewebe aus der Lunge (n=13) und Leberfiliagewebe dieser Primärtumoren (n=11)

- Leberfiliagewebe von Mammacarcinomen (n=2) (Der Primärtumor ist bereits vor der Sektion entfernt. Eine Untersuchung ist deshalb nicht möglich.)

- Gewebe von primären Lebertumoren (n=6)

- Leberfiliagewebe von Gallenblasencarcinomen (n=2)

- Fettlebergewebe (n=13)

- Gewebe von Lebern mit Fettcirrhosen (n=5)

- Gewebe von Lebern mit postnekrotischer Cirrhose (n=14)

- Gewebe von Schocklebern (n=4)

- Gewebe von Lebern der Krankheitsgruppe "toxische Hepatose" (n=3)

- Gewebe von Lebern mit Siderose (n=2)

Der histologische Zustand der Organe ist dem Sektionsprotokoll des Senckenbergschen Instituts für Pathologie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, entnommen.

Die Organproben werden längstens 7 Tage bei $+4^{\circ}C$ aufbewahrt und dann verarbeitet.

2.2. Methoden

Die Isolierung der Alkalischen Phosphatase aus den Geweben erfolgt gemäß einer Modifikation der Methode Mortons (3):

- Säuberung
  Die Organstücke werden von anhängendem Gewebe befreit. Von Primärtumoren und Leberfiliae wird nach makroskopischen Gesichtspunkten das umgebende Organgewebe entfernt. Die Proben werden dreimal mit 0,9prozentiger NaCl-Lösung gespült, in passende Stückchen geschnitten und naß gewogen.

- Homogenisation
  Die Organstücke werden je Gramm Naßgewicht mit 1 ml eines 0,05 m Trispuffers pH 8,6 versetzt und im Ultra-Turrax (der Fa. Janke und Kunkel, Freiburg) unter Eiskühlung homogenisiert.

- Vorzentrifugation
  10 min bei 3000 rpm (x g). Überstand abpipettieren, das Sediment wird verworfen.

- Extraktion
  Je ml Überstand wird 1/2 ml Butanol zugegeben und 30 min in einer Schüttelmaschine gemischt.

- Ultrazentrifugation
  40 min bei 23 000 rpm (50 000 x g, Sorval Kühlzentrifuge). Es zeigen sich folgende Phasen (von oben nach unten):
  a) Butanolüberstand (wird verworfen)
  b) Lipide, fest (wird verworfen)
  c) wäßrige Phase, enthält nach Morton die AP (wird vorsichtig mit Pasteurpipette entnommen)
  d) Bodensatz, Zelltrümmer (wird verworfen)

Bestimmung der Gesamt-AP:
Die Aktivität der Gesamt-AP in der wäßrigen Phase c) wird nach der Methode von Hausamen et al. (40) mit Merckotest^{R} der Fa. Merck AG Darmstadt bestimmt.

Eiweiß-Bestimmung:
Gesamt-Eiweiß zur Bestimmung der spezifischen Aktivität (U/g Protein) nach Morton (3) wird nach der Biuret-Methode nach Weichselbaum (41) mit der Biochemica Test-Combination der Fa. Boehringer Mannheim bestimmt.

Isoenzymtrennung der Alkalischen Phosphatase:
Es wird die Methode von Siede und Seiffert (1) angewandt. Alle Reagentien werden, soweit nicht anders angegeben, von der Firma Merck A.G., Darmstadt, bezogen. Zur Elektrophorese wird das Microzone^{R}-System der Fa. Beckman Instruments, Fullerton, USA, benutzt: Elektrophoresekammer R 101, als Trägermedium Celluloseacetatfolie (Nr. 324 330) und als Stromspeisegerät Duostat RD. Die Folien müssen vor dem Auftragen der Proben zehn Minuten in Pufferlösung (Natriumdiäthylbarbituratpuffer, 75 mmol/l, pH 8,6) luftblasenfrei eingeweicht werden. Dann wird der überschüssige Puffer zwischen zwei Filterpapierblättern entfernt und die Folie auf der Kammerbrücke aufgespannt (42). Mit dem Beckman Sample-Applicator werden 0,25 µl des Organextraktes aufgetragen. Auf einer Folie können gleichzeitig acht Proben analysiert werden. Organextrakte mit Aktivitäten über 2000 U/l werden mit 0,9prozentiger NaCl-Lösung so verdünnt, daß die Untersuchungslösung eine Aktivität von annähernd 1500 U/l aufweist.

- Elektrophorese:
  90 min. bei 5 mA const., Na-Barbitalpuffer pH 8,6 (Beckman B-2 Puffer, 32 00 24). Die Spannung sinkt während der Elektrophorese von ca. 250 V auf ca. 150 V.

- Fixierbad:
  10 min. in 70 ml Äthylalkohol + 30 ml Lösung A. Für jede Folie frisch ansetzen.

- Spülbad:
  10 min. in 100 ml Lösung B. Maximal für 8 Folien.

- Inkubationsbad:
  120 min. in 90 ml Lösung B + 10 ml Lösung C + 2 ml Lösung D + 2 ml Lösung E. Für jede Folie frisch ansetzen.

- Färbebad:
  20-30 min. in 100 ml Aqua dest. + 1 ml Lösung C + 1 ml Lösung F. Für jede Folie frisch ansetzen.

- Entfärbebad:
  2 x 10 min. in 50prozentigem Äthylalkohol.

- Trocknung:
  7-10 min. bei 56°C im Wärmeschrank. Folie auf Glasplatte aufziehen; sobald getrocknet, sofort in Plastikhülle legen (Beckman 32 61 89) und in einem Buch pressen.

- Auswertung:
  Nach vollständiger Trocknung der Folie densitometrisch mit dem Densitometer R-110 und dem Digital-Integrator R-111 der Fa. Beckman. Filter 546 nm.

Lösung A: 0,33 mol/l Blei-II-acetatlösung
Lösung B: gesättigte Natriumacetatlösung
Lösung C: 1 m Trispufferlösung
Lösung D: 57 mmolare Na-naphthyl-1-phosphatlösung
Lösung E: 123 mmolare $MgCl_2$-Lösung
Lösung F: 1 g Variamin Blausalz B auf 100 ml Dimethylformamid

- Hemmung der Aktivität durch l-Phenylalanin:
  Zur Feststellung der Phenylalaninhemmung wird sowohl der Pufferlösung des Testansatzes zur Bestimmung der Gesamt-AP als auch dem Inkubationsbad nach der Elektrophorese l-Phenylalanin entsprechend einer Konzentration von 5 mmol/l hinzugefügt.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden unter den jeweiligen Krankheitsgruppen tabellarisch dargestellt. Es werden die Medianwerte der spezifischen Aktivität und der Hemmung der Aktivität der AP sowie der API im Testansatz aufgeführt. Bei einigen Krankheitsgruppen werden, soweit signifikante Ergebnisse auftreten, die Quotienten der verschiedenen API aufgelistet und verglichen, ob Abweichungen in den verschiedenen Krankheitsgruppen auftreten. In einer gesonderten Zeile wird die statistische Signifikanz des jeweiligen Medianwertes (43) bezüglich dem der Vergleichsgruppe angegeben. Als Vergleichsgruppe dient die entsprechende Gruppe der nicht pathologisch veränderten Gewebe. Diese Werte (von Leber, Lunge, Mamma und Gallenblase) sind der Arbeit Sebastian-Sehrs entnommen, bzw. aus dieser errechnet. Eine Ausnahme machen die Gruppen der arteriosklerotisch veränderten Aortengewebe. Diese sind bereits vor der Analyse in 3 Schweregruppen sortiert, die jetzt miteinander verglichen werden.

Die spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotienten der einzelnen Proben der verschiedenen Gruppen können der jeweiligen Tabelle im tabellarischen Anhang entnommen werden.

Nach dem R/S-Test sind die Werte aller Stichproben nicht normalverteilt (43).

3.1. Aktivitäten der API in arteriosklerotisch verändertem Aortengewebe

In Tabelle 1 sind die Medianwerte und die statistische Signifikanz der Medianunterschiede der verschiedenen Gruppen aufgeführt (siehe Methoden Seite 5). Die jeweiligen Einzelwerte der Proben der verschiedenen Schweregruppen sind in den Tabellen I-VI (tabellarischer Anhang) dargestellt.

Folgende Tendenzen sind der Tabelle 1 zu entnehmen:

Die Aktivität der Gesamt-AP ($P<0,025$) sowie der API I (n.s.), III (n.s.) und IV ($P<0,1$) sinken mit steigendem Schweregrad der Arteriosklerose ab.

API IV macht in allen 3 Gruppen den Hauptanteil an AP-Aktivität aus. API V kommt unregelmäßig in allen 3 Stichproben des Aortengewebes vor und ist deshalb in den Medianen der Gruppen 1 und 3 nicht vertreten. Wie Tabelle I zeigt, kommmt aus ungeklärten Gründen eine geringe Aktivität an API II (Knochenisoenzym) in einer der Proben des Aortengewebes vor.

Die Mediane der Hemmung der Aktivität der API durch Phenylalanin deuten folgende Tendenzen an:

AP:	Die Hemmung der Aktivität durch Phenylalanin sinkt von Gruppe 1 bis Gruppe 3 ab.
API I:	Die Hemmung sinkt von Gruppe 1 bis Gruppe 3 ab.
API III:	Sie steigt von Gruppe 1 bis Gruppe 3 an.
API IV:	Die Hemmung der Aktivität durch Phenylalanin ist in Gruppe 2 am stärksten ausgeprägt.

Vergleicht man die verschiedenen Gruppen hinsichtlich des Verhältnisses der einzelnen API zueinander (API-Quotienten), läßt sich keine Tendenz zu einer krankheitsbedingten Veränderung erkennen.

Tab. 1: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppen 1, 2 und 3 mit arteriosklerotisch verändertem Aortengewebe. Signifikanz der Mediaunterschiede nach dem Median-Test

Gruppe		spez. Akt. (U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
		AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
1 n=15	$\tilde{x}$	50	6	0	10	61	0	55	63	-	36	38	41
	x_{min}	9	0	0	0	0	0	4	51	0	49	-320	25
	x_{max}	182	39	11	55	118	7	69	100	11	100	68	100
	$s_{\tilde{x}}$	34,0	6,4	0	6,4	31	0,9	9,5	14,2	-	14,7	15,3	21,7
Gr.1/ Gr.2	P<	0,025	n.s.	n.s.	n.s.	0,1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,1	n.s.
2 n=11	$\tilde{x}$	24	5	0	5	13	3	50	56	-	47	58	61
	x_{min}	11	0	0	0	4	0	0	-50	-	26	50	22
	x_{max}	109	11	0	11	76	11	68	71	-	100	89	95
	$s_{\tilde{x}}$	14,0	3,2	0	3,2	21,9	3,2	18,5	34,9	-	11,3	11,3	21,1
Gr.2/ Gr.3	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
3 n=9	$\tilde{x}$	21	4	0	3	8	0	35	26	-	47	29	37
	x_{min}	8	0	0	0	0	0	2	-86	-	-65	-7	0
	x_{max}	115	15	0	8	115	2	66	100	-	90	74	47
	$s_{\tilde{x}}$	31,0	4,3	0	1,7	12,4	0,6	18,5	53,7	-	44,7	19,3	13,6
Gr.1/ Gr.3	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

3.2. Aktivitäten der API in krankhaft verändertem Lebergewebe

3.2.1. Aktivitäten der API im Gewebe von Lungenprimärtumoren und deren Filiae in der Leber

In Tabelle 2 werden die Medianwerte der beiden Gewebsgruppen miteinander und mit der jeweiligen Gruppe des nicht pathologisch veränderten Gewebes verglichen.

Die Einzelwerte der Proben der beiden Gewebsgruppen sind den Tabellen VII-X (tabellarischer Anhang) zu entnehmen.

Folgende Tendenzen sind der Tabelle 2 zu entnehmen:

Die fehlende Signifikanz der Medianunterschiede zeigt, daß der Primärtumor aus der Lunge weitgehend die gleiche Aktivität an AP und API besitzt, wie sie auch im unveränderten Lungengewebe vorkommt. Eine Ausnahme macht die API V, die im Lungengewebe eine signifikant höhere Aktivität aufweist als im Primärtumorgewebe ($P<0,01$).

Wie Tabelle VII (s. Anhang) zeigt, kommt API II im Gewebe der Primärtumoren in 4 von 13 Fällen (=31%) vor. Der Arbeit Sebastian-Sehrs ist zu entnehmen, daß API II nicht der normalen Isoenzymaustattung des Lungengewebes angehört. Es könnte sich somit um eine krankheitsspezifische Veränderung des normalen Isoenzymmusters der Lunge handeln. Wegen des unregelmäßigen Vorkommens des API II (an der gleichen Stelle wandert in der Elektrophorese das Knochenisoenzym) im Primärtumorgewebe wird diese Veränderung allerdings nicht durch die Mediane und den Median-Test erfaßt. Der Median-Test würde erst bei einem Vorkommen des API II in über 50 % der Primärtumoren positiv ausfallen.

Tab. 2: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe der Primärtumorgewebe aus der Lunge und der Gruppe der Leberfiliagewebe im Vergleich miteinander bzw. mit nicht pathologisch verändertem Lungen- bzw. Lebergewebe. Signifikanz der Medianunterschiede nach dem Median-Test.

Gewebe		spez. Akt. (U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
		AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
unveränder-	$\tilde{X}$	132	1	0	11	116	8	23	-55	-	18	24	13
tes Lungen-	X_{min}	48	0	0	0	33	0	13	-111	-	-29	0	-57
gewebe	X_{max}	312	69	0	111	261	50	30	100	-	100	56	100
n=8	$S_{\tilde{x}}$	76,2	19,9	x	32,0	65,8	14,4	4,9	60,9	x	37,2	16,1	45,3
Lungeng./ Primärtu.g.	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,01	0,025	n.s.	x	n.s.	n.s.	n.s.
Primärtu-	$\tilde{X}$	121	2	0	25	75	0	13	39	27	14	15	31
morgewebe	X_{min}	22	0	0	0	18	0	0	8	-186	-110	-30	-36
aus der Lunge	X_{max}	445	87	87	111	183	106	39	100	100	100	68	75
n=13	$S_{\tilde{x}}$	29,7	4,6	9,8	22,5	21,4	1,4	7,2	26,6	82,6	15,9	17,6	32,0
Primärtu.g./ Leberfiliag.	P<	0,01	0,001	n.s.	0,05	0,001	n.s.	n.s.	n.s.	x	n.s.	n.s.	x
Leberfi-	$\tilde{X}$	368	232	0	134	0	0	8	11	-	5	55	-
liagewebe	X_{min}	97	8	0	52	0	0	-24	-24	-	-69	9	-
n=11	X_{max}	793	628	0	257	36	0	30	65	-	54	100	-
	$S_{\tilde{x}}$	124,1	148,7	x	58,6	4,3	x	7,2	13,0	x	26,3	26,3	x

Tab. 2: Fortsetzung

Gewebe		spez. Akt. (U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
		AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
Leberfiliag./ Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
unveränder-	$\tilde{X}$	197	52	0	61	0	0	17	11	-	17	6	0,5
tes Leber-	Xmin	20	9	0	3	0	0	-114	-80	-	-132	1	1
gewebe	Xmax	2433	2060	0	370	4	2	24	32	-	63	11	1
n=9	$S\tilde{x}$	696,6	592,1	x	105,9	1,2	0,6	39,8	32,3	x	56,3	3,0	x

Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen dem Primärtumor der Lunge und der Leberfilia: Die AP ($P<0,01$) und die API I ($P<0,001$) und III ($P<0,05$) weisen im Gewebe der Leberfilia eine höhere Aktivität auf, API IV eine niedrigere ($P<0,001$).

Hingegen treten zwischen Leberfiliagewebe und dem umgebenden, nicht befallenen Lebergewebe keine signifikanten Unterschiede auf. Es deutet sich jedoch an, daß die Aktivität der AP sowie der API I und III im Leberfiliagewebe im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe gesteigert ist (n.s.).

Die Hemmung der Aktivität der AP des Primärtumors durch l-Phenylalanin ist niedriger als die des normalen Lungengewebes ($P<0,025$). Weitere statistisch signifikante Ergebnisse der Hemmung der Aktivität durch l-Phenylalanin, die eine Deutung zuließen, treten nicht auf.

Große Unterschiede zwischen Primärtumor und Leberfilia zeigen sich anhand der Isoenzymquotienten, d.h. im Verhältnis der Aktivität der verschiedenen API zueinander. Insbesondere ist das Verhältnis API III/ API IV ($P<0,0001$) und API I/ API IV ($P<0,001$) im Leberfiliagewebe sehr von dem des Primärtumorgewebes verschieden. Dies hat seine Ursache darin, daß das Leberfiliagewebe im wesentlichen das Isoenzymmuster des Lebergewebes nachahmt (keine signifikanten Unterschiede zwischen Leberfilia- und Lebergewebe) und API IV zwar die stärkste Isoenzymfraktion im Lungengewebe ausmacht, aber nur gelegentlich im Lebergewebe auftritt, während die API I und III die wichtigsten Leberisoenzymfraktionen darstellen. Aber auch im Verhältnis API I/ API III ($P<0,025$), API V/ API I ($P<0,01$) und API V/ API IV ($P<0,01$) treten signifikante Unterschiede zwischen Primärtumor- und Leberfiliagewebe auf.

Mäßig signifikante Unterschiede zwischen normalem Lungen-

gewebe und Primärtumorgewebe treten hinsichtlich der Isoenzymquotienten API III/ API IV ($P<0,1$) und API V/ API IV ($P<0,025$) auf.

3.2.2. Aktivitäten der API in der Gruppe der Leberfiliagewebe von Mammacarcinomen

Die Werte der einzelnen Proben dieser Gruppe sind den Tabellen XI-XII zu entnehmen (s. Anhang).

Sehr relativiert wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch die geringe Anzahl der zur Verfügung stehenden Proben ($n=2$). Dies ist auch der Grund für den geringen Grad der rechnerisch ermittelten Signifikanzen.

Wie aus Tabelle XI ersichtlich, weisen die Proben der Leberfilia nur die beiden Leberisoenzyme API I und API III auf.

Die Mediane und die Signifikanz der Medianunterschiede des Leberfiliagewebes im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Mamma- und Lebergewebe werden in Tabelle 3 dargestellt.

Folgende Tendenzen sind der Tabelle 3 zu entnehmen:

API I ist in der Leberfilia in wesentlich höheren Aktivitäten enthalten als im Mammagewebe, dem Ursprungsgewebe des Mammacarcinoms. Darin steht die Leberfilia dem normalen Lebergewebe nahe.

API III ist im Leberfiliagewebe ebenfalls in wesentlich höherer Aktivität vorhanden als im nicht pathologisch veränderten Mammagewbe.

API IV und V sind im Leberfiliagewebe nicht vertreten,

Tab. 3: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe Leberfiliagewebe von Mammacarcinomen im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Medianunterschiede nach dem Median-Test.

Gewebe		spez. Akt. (U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)		
		AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API III
unverändertes Mammagewebe n=6	$\tilde{X}$	43	0	0	2,5	17	5,5	19	71	59
	X_{min}	7	0	0	0	5	0	4	42	-126
	X_{max}	161	13	0	21	114	26	23	100	100
	$S_{\tilde{x}}$	44,5	3,8	-	6,1	31,5	7,5	5,5	16,7	65,2
Mammagewebe/ Leberfiliagew.	P<	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,1	0,1	n.s.
Leberfiliagewebe n=2	$\tilde{X}$	379	253	0	126	0	0	26	32	16
	X_{min}	292	243	0	49	0	0	26	27	12
	X_{max}	465	262	0	203	0	0	26	37	20
	$S_{\tilde{x}}$	50,0	5,5	-	44,5	0	0	0	2,9	2,3
Leberfiliagew./ Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
unverändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	0	61	0	0	17	11	17
	X_{min}	20	9	0	3	0	0	-114	-80	-132
	X_{max}	2433	2060	0	370	4	2	24	32	63
	$S_{\tilde{x}}$	696,6	592,1	-	105,9	1,2	0,6	39,8	32,3	56,3

im Gegensatz zum normalen Mammagewebe, in dem sie den größten Anteil der AP ausmachen.

Die Hemmung der Aktivität der AP der Leberfilia ist niedriger ($P<0,1$), die des API I höher ($P<0,1$) als die des Mammagewebes.

Einen mäßig signifikanten Unterschied zwischen Mammagewebe und Leberfiliagewebe von Mammacarcinomen findet sich im Verhältnis API I/ IV ($P<0,05$).

Zwischen Leberfilia- und Lebergewebe treten keine Ergebnisse mit statistischer Signifikanz auf. Somit weist das Leberfiliagewebe der Mammacarcinome weitgehend die gleichen Eigenschaften auf wie das Lebergewebe.

3.2.3. Aktivitäten der API in der Gruppe der Leberprimärtumorgewebe

Die Medianwerte der API und die statistische Signifikanz der Medianunterschiede zwischen Leberprimärtumorgewebe und nicht pathologisch verändertem Lebergewebe sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Proben sind der Tabelle XIII zu entnehmen (tabellarischer Anhang).

Die AP und die Aktivität der API I und API III sind im Vergleich zum normalen Lebergewebe erhöht (n.s.). Der Quotient API I/ III ist mit 1,5 leicht erniedrigt (n.s.). Den einzig signifikanten Unterschied zum normalen Lebergewebe stellt die etwas erhöhte Hemmung der Aktivität des API I des Leberprimärtumorgewebes durch Phenylalanin dar.

Tab. 4: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe Leberprimärtumorgewebe im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Mediaunterschiede nach dem Median-Test. IQ ist ein Isoenzymquotient, der die Aktivität von API I und API III verdeutlicht.

Gewebe		spez. Akt. (U/g Protein)				Phenylalaninhemmung (%)				IQ
		AP	API I	API III	API IV	AP	API I	API III	API IV	API I / API III
Leberprimärtumorgewebe n=6	$\tilde{X}$	396	296	129	0	14	27,5	5,5	22,5	1,5
	X_{min}	38	5	21	0	6	4	-77	5	0,2
	X_{max}	1325	1000	715	147	61	66	71	40	7,7
	$S_{\tilde{x}}$	371,5	287,2	200,3	42,4	15,9	17,9	42,7	10,1 n=2	2,2
Leberprimärtu.g./Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,1	n.s.	n.s.	n.s.
unverändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	61	0	17	11	17	6	2,6
	X_{min}	20	9	3	0	-114	-80	-132	1	0,2
	X_{max}	2433	2060	370	4	24	32	63	11	5,6
	$S_{\tilde{x}}$	696,6	592,1	105,9	1,2	39,8	32,3	56,3	3,0 n=2	1,5

3.2.4. Aktivitäten der API in der Gruppe der Leberfiliagewebe von Gallenblasencarcinomen.

Die Untersuchungswerte der einzelnen Proben sind in den Tabellen XIV-XV aufgeführt (tabellarischer Anhang).

Die Medianwerte und die statistische Signifikanz der Medianunterschiede im Vergleich zum normalen Gallenblasen- und Lebergewebe sind der Tabelle 5 zu entnehmen:

Die Aktivitäten der AP und der API I und III der Gruppe der Filiae der Gallenblasencarcinome sind gegenüber normalem Gallenblasengewebe sehr (n.s.) und gegenüber dem normalen Lebergewebe deutlich erhöht (n.s.).

API IV kommt in der Regel nicht im Lebergewebe vor, jedoch regelmäßig in den Filiae der Gallenblasencarcinome ($P<0,05$). Im normalen Gallenblasengewebe ist immer eine geringe Aktivität an API IV nachzuweisen.

API V, das im Gallenblasengewebe regelmäßig festgestellt wird, ist im Leberfiliagewebe nicht vertreten ($P<0,1$).

Verschieden vom Gallenblasengewebe ist das Leberfiliagewebe hinsichtlich der Isoenzymquotienten API V/ I und API V/ III und API V/ IV (P jeweils $<0,1$).
Grund dafür ist das beständige Vorkommen von API V im Gallenblasengewebe bzw. die Abwesenheit von API V im Leberfiliagewebe.

Was die Quotienten API I/ IV und API III/ IV betrifft, so treten signifikante Unterschiede zwischen Leberfilia und Leber auf ($P<0,05$).

Die Hemmung der Aktivität der AP des Gallenblasencar-

Tab. 5: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe der Leberfiliagewebe von Gallenblasencarcinomen im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Medianunterschiede nach dem Median-Test.

Gewebe		spez. Akt. (U/g Protein)					Phenylalaninhemmung (%)			
		AP	API I	API III	API IV	API V	AP	API I	API III	API IV
unverändertes Gallenblasengewebe n=7	$\tilde{X}$	41	5	12	17	3	40	51	29	62
	X_{min}	9	9	4	2	1	22	-87	-131	7
	X_{max}	630	72	183	415	174	88	83	88	89
	$S_{\tilde{x}}$	179,3	18,2	51,7	119,2	49,9	19,1	49,1	63,2	23,7
Gallenblaseng./ Gallenblasencag.	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,1	0,1	n.s.	n.s.	n.s.
Gallenblasencarcinomgewebe n=2	$\tilde{X}$	605	373	191	31	0	12	25	19	74
	X_{min}	66	26	31	8	0	11	1	16	48
	X_{max}	1143	720	350	70	0	13	49	22	100
	$S_{\tilde{x}}$	310,9	200,3	92,1	22,5	-	0,6	13,9	1,7	15,0
Gallenblasencag./ Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,1
unverändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	61	0	0	17	11	17	6
	X_{min}	20	9	3	0	0	-114	-80	-132	1
	X_{max}	2433	2060	370	4	2	24	32	63	11
	$S_{\tilde{x}}$	696,6	592,1	105,9	1,2	0,6	39,8	32,3	56,3	3,0

cinomgewebes durch Phenylalanin ist geringer als die des Gallenblasengewebes ($P<0,1$).

Die Hemmung der Aktivität des API IV des Gallenblasencarcinomgewebes durch Phenylalanin ist im Vergleich zu der des Lebergewebes gesteigert ($P<0,1$).

3.2.5. Aktivitäten der API in der Gruppe der Lebertumorgewebe

In dieser Gruppe werden nochmals die Gewebe der Leberprimärtumoren und der Leberfiliae von Bronchial-, Mamma- und Gallenblasencarcinomen zur statistischen Auswertung mittels des Median-Tests zusammengefaßt (s. Tabelle 6).

Es treten zwischen dieser Gruppe und der Gruppe des nicht krankhaft veränderten Lebergewebes keine signifikanten Unterschiede auf. Im wesentlichen weist die Gruppe der Lebertumoren das normale Isoenzymmuster der Leber auf. Auch das Verhältnis API I/ III im Lebertumorgewebe stimmt weitgehend mit dem des normalen Lebergewebes überein. Auffällig ist eine Erhöhung der spezifischen Aktivität der AP und der API I und III auf das Zwei- bis Fünffache, verglichen mit den Medianen des nicht krankhaft veränderten Lebergewebes (n.s.).

3.2.6. Aktivitäten der API in der Gruppe der Fettlebergewebe

Die Untersuchungswerte der einzelnen Proben sind der Tabelle XVII (tabellarischer Anhang) zu entnehmen.

Wie die Tabelle 7 zeigt, unterscheidet sich die Hemmung der Aktivität der API I ($P<0,025$) und III ($P<0,1$) des Fettlebergewebes durch Phenylalanin von dem des nor-

Tab. 6: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe der Lebertumorgewebe im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Medianunterschiede nach dem Median-Test. IQ siehe Tabelle 4

Gewebe		spez. Akt. (U/g Protein)				Phenylalaninhemmung (%)				IQ
		AP	API I	API III	API IV	AP	API I	API III	API IV	API I / API III
Lebertumor-gewebe n=21	$\tilde{X}$	361	262	130	0	13	20	12	44	2,1
	X_{min}	38	5	21	0	-24	-72	-77	5	0,2
	X_{max}	1325	1000	715	147	61	66	71	100	10,6
	$S_{\tilde{x}}$	89,5	119,8	50,5	3,5	5,5	9,5	7,5	27,4	0,9
Lebertu.g./ Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
unverändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	61	0	17	11	17	6	2,6
	X_{min}	20	9	3	0	-114	-80	-132	1	0,2
	X_{max}	2433	2060	370	4	24	32	63	11	5,6
	$S_{\tilde{x}}$	696,6	592,1	105,9	1,2	39,8	32,3	56,3	3,0	1,5

Tab. 7: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe der Fettlebergewebe im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Medianunterschiede nach dem Median-Test. IQ siehe Tabelle 4

Gewebe		spez. Akt. (U/g Prot.)			Phenylalaninh. (%)			IQ
		AP	API I	API III	AP	API I	API III	API I / API III
Fettleber-gewebe n=13	$\tilde{X}$	203	133	66	13	31	-5	2,1
	X_{min}	51	38	11	11	0	-138	0,5
	X_{max}	474	345	275	50	57	64	15,4
	$S_{\tilde{x}}$	92,0	59,8	45,0	2,6	7,5	26,8	2,1
Fettleberg./ Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,025	0,1	n.s.
unverändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	61	17	11	17	2,6
	X_{min}	20	9	3	-114	-80	-132	0,2
	X_{max}	2433	2060	370	24	32	63	5,6
	$S_{\tilde{x}}$	696,6	592,1	105,9	39,8	32,3	56,3	1,5

malen Lebergewebes. Hinsichtlich der Höhe der Aktivitäten der AP, der API I und III ergeben sich keine signifikanten Differenzen zum normalen Lebergewebe. Der Isoenzymquotient API I/ API III stimmt weitgehend mit dem des normalen Lebergewebes überein.

3.2.7. Aktivitäten der API in der Gruppe der Lebergewebe mit Fettcirrhose

Die Untersuchungswerte der einzelnen Proben sind der Tabelle XVIII (tabellarischer Anhang) zu entnehmen.

Wie Tabelle 8 zeigt, treten keine signifikanten Unterschiede zum nicht krankhaft veränderten Lebergewebe auf.

3.2.8. Aktivitäten der API in der Gruppe der Lebergewebe mit postnekrotischer Cirrhose

Die Untersuchungswerte der einzelnen Proben dieser Gruppe sind der Tabelle XIX (tabellarischer Anhang) zu entnehmen.

Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen dieser Gruppe und der Gruppe des nicht krankhaft veränderten Lebergewebes auf (siehe Tabelle 9).

3.2.9 Aktivitäten der API im Gewebe der Gruppen Schockleber, Hepatosen und Siderosen

Die Untersuchungswerte der einzelnen Proben dieser Gruppe sind den Tabellen XX, XXI und XXII (tabellarischer Anhang) zu entnehmen.

Wie Tabelle 10 zeigt, treten bei Schockleber und Side-

Tab. 8: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe der Fettlebercirrhosegewebe im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Medianunterschiede nach dem Median-Test. IQ siehe Tabelle 4.

Gewebe		spez. Akt. (U/g Prot.)			Phenylalaninh. (%)			IQ
		AP	API I / III	API III	AP	API I / III	API III	API I / API III
Fettleber-cirrhose-gewebe n=5	$\tilde{X}$	255	170	82	10	12	12	1
	X_{min}	113	31	24	9	-10	-1	0,1
	X_{max}	1799	231	1679	12	18	33	9,6
	$S_{\tilde{x}}$	486,7	57,7	477,8	0,86	8,1	9,8	2,8
Fettlebercirrhosegewebe/ Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
unverändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	61	17	11	17	2,6
	X_{min}	20	9	3	-114	-80	-132	0,2
	X_{max}	2433	2060	370	24	32	63	5,6
	$S_{\tilde{x}}$	696,6	592,1	105,9	39,8	32,3	56,3	1,5

Tab. 9: Medianwerte der Untersuchungsergebnisse der Gruppe der Lebergewebe mit postnekrotischer Cirrhose im Vergleich zum nicht pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Medianunterschiede nach dem Median-Test.
IQ siehe Tabelle 4.

Gewebe		spez. Akt. (U/g Prot.)			Phenylalaninh. (%)			IQ
		AP	API I	API III	AP	API I	API III	API I / API III
postn. Cirrhose n=14	$\tilde{X}$	302	141	128	14	28	11	2,7
	X_{min}	107	30	14	0	-24	-235	0,2
	X_{max}	829	628	410	35	80	91	9,6
	$S_{\tilde{x}}$	187,1	119,8	94,7	6,4	13,6	1,2	1,2
postn.Cirrh./ Lebergewebe	P<	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
unverändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	61	17	11	17	2,6
	X_{min}	20	9	3	-114	-80	-132	0,2
	X_{max}	2433	2060	370	24	32	63	5,6
	$S_{\tilde{x}}$	696,6	592,1	105,9	39,8	32,3	56,3	1,5

Tab. 10: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der pathologisch veränderten Lebergewebe. Signifikanz der Ergebnisse im Vergleich zu nicht krankhaft verändertem Lebergewebe nach dem Median-Test. IQ ist der Isoenzymquotient, der die Aktivität von API I zu API III verdeutlicht.

Krankheitsgruppe		spez. Akt. (U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
		AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
Bronchialca. (Leberfiliae) n=11	$\tilde{X}$	368	232	0	134	0	0	8	11	-	5	55	-	2,4
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	n.s.	-	n.s.
Mammaca. (Leberfiliae) n=2	$\tilde{X}$	379	253	0	126	0	0	26	32	-	16	-	-	3,0
	P	n.s.	<0,1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-	n.s.
Leberprimärtu. n=6	$\tilde{X}$	396	296	0	129	0	0	14	28	-	6	23	-	1,5
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s	n.s.	-	n.s.	n.s. n=2	-	n.s.
Gallenblasenca. n=2	$\tilde{X}$	605	373	0	191	31	0	12	25	-	19	74	-	1,4
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	n.s.	-	n.s.
Lebertu. (allgemein) n=21	$\tilde{X}$	361	262	0	130	0	0	13	20	-	12	44	-	2,1
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	n.s. n=6	-	n.s.
Fettleber n=13	$\tilde{X}$	203	133	0	66	0	0	13	31	-	-5	-	-	2,1
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,025	-	0,1	-	-	n.s.

Tab. 10: Fortsetzung

Krankheitsgruppe		spez. Akt. (U/g Protein) AP	API I	API II	API III	API IV	API V	Phenylalaninhemmung (%) AP	API I	API II	API III	API IV	API V	IQ API I / API III
Fettcirrhosen n=5	$\tilde{X}$	255	170	0	82	0	0	10	12	-	12	-	-	1
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-	n.s.
postnekrotische Lebercirrhose n=14	$\tilde{X}$	302	141	0	128	0	0	14	28	-	11	-	-	2,7
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-	n.s.
Schockleber n=4	$\tilde{X}$	333	186	0	48	0	0	12	21	-	-29	-14	-	3,2
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	n.s. n=1	-	n.s.
tox.Hepatose n=3	$\tilde{X}$	569	245	0	146	0	0	16	12	-	23	-	-	5,4
	P	n.s.	<0,1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-	n.s.
Siderose n=2	$\tilde{X}$	150	101	0	49	0	0	17	12	-	32	-	-	1,8
	P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.s.	-	-	n.s.
nicht krankhaft verändertes Lebergewebe n=9	$\tilde{X}$	197	52	0	61	0	0	17	11	-	17	6 n=2	1 n=1	2,6

rose keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum nicht krankhaft veränderten Lebergewebe auf. Bei der Hepatose ist die Aktivität des API I erhöht ($P<0,1$). Es deutet sich eine Erhöhung der AP und des API III an (n.s.).

3.2.10. Übersicht über die Gruppen der krankhaft veränderten Lebergewebe

Tabelle 10 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Gruppen der krankhaft veränderten Lebergewebe und der Signifikanz der Unterschiede zum normalen Lebergewebe.

Beim Vergleich der Medianwerte fällt auf, daß die Aktivität der AP und der API I und III im krankhaft veränderten Gewebe meist die Aktivität im gesunden Lebergewebe übersteigt. Mäßig signifikant ist dieses Ergebnis allerdings nur im Fall der Filiae der Mammacarcinome hinsichtlich des API I.

4. Diskussion

In dem untersuchten Probematerial aus Aortengewebe läßt sich mit steigendem Grad der Arteriosklerose eine Verminderung der Aktivität der AP und insbesondere des API IV, das den Hauptanteil der AP des Aortengewebes bildet, feststellen.

Zu ähnlichen Resultaten sind Woosmann et al. (4) in ihren Untersuchungen über Aktivitätsveränderungen der AP an der äußeren Mediagrenze kleiner und größerer Gefäße von Ratten gekommen. In diesen Geweben können etwa 2 Wochen nach Beginn einer experimentellen Hypertonie mit histochemischen Methoden Aktivitätssteigerungen der AP nachgewiesen werden. Nach längerem Bestehen der Hypertonie nehmen jedoch die degenerativen, d.h. arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße zu und die Aktivität der AP in den Geweben ab bis zum völligen Aktivitätsverlust.

Im Probenmaterial der vorliegenden Untersuchung weisen fast alle Gruppen der krankhaft veränderten Lebergewebe eine erhöhte Aktivität an AP auf. Eine Ausnahme stellt die Siderose dar, bei der es zu einer AP-Aktivitätsverminderung kommt.

Mit histochemischen Methoden ist es auch Sherlock und Walshe (5) gelungen, eine erhöhte AP-Aktivität in den Sinus krankhaft veränderter Lebergewebe nachzuweisen. Ähnlich ist dies von Cleveland et al. (6) für Lebercirrhose, Hepatitis und extrahepatische Cholestase beschrieben worden. Hägerstrand (7) hat mit histochemischen Methoden bei krankhaften Leberveränderungen ebenfalls AP-Aktivitätserhöhungen in den Sinusoiden nachgewiesen (bei verschiedenen Formen der Hepatitis, bei extrahepatischer Obstruktion, Cirrhosen und malignen Erkrankungen)

und in seltenen Fällen in den Canaliculi (maligne Erkrankungen).

Eine wesentliche Erhöhung der AP-Aktivität zeigt sich in der vorliegenden Arbeit bei der toxischen Hepatose. Bei dieser ist insbesondere das API I erhöht, wie es sich am Isoenzymquotienten API I/ API III = 5,4 (normal 2,6) (8) zeigt.

Die Aktivität der AP im Gewebe von Lebertumoren ist im Vergleich zum Normalgewebe erhöht.

Im Gewebe von Lebertumoren ist das API III im allgemeinen stärker erhöht als das API I. Das zeigt sich deutlich im Quotienten API I/ API III, der im normalen Lebergewebe 2,6 ist, im Lebertumorgewebe 2,1. Wesentlich erniedrigt ist der Quotient bei den Leberprimärtumoren (1,5) und bei den Gallenblasencarcinomen (1,4). Hingegen ist er im Falle der Leberfiliae der Mammacarcinome und Bronchialcarcinome unauffällig.

Ähnliche Befunde sind im Serum von einigen Tumorpatienten beobachtet worden (21): Das API III ist gegen das API I im Serum von Tumorkranken gelegentlich erhöht.

In den beiden Fällen des Gallenblasencarcinoms ist der Anteil des API IV besonders hoch. Die Quotienten API I/ API IV und API III/ API IV des untersuchten Leberfiliagewebes des Gallenblasencarcinoms unterscheiden sich mit geringer Signifikanz ($P<0,05$) vom normalen Lebergewebe. Ein signifikanter Unterschied zum normalen Gallenblasengewebe liegt jedoch nicht vor. Dies zeigt, daß das API IV in diesen Fällen der Filia entstammt, die das Ursprungsgewebe nachahmt. API IV macht einen nicht unbeträchtlichen Anteil an der AP-Aktivität des normalen Gallenblasengewebes aus (8). Relativiert wird dieses Ergebnis allerdings durch die geringe Anzahl der Proben.

Die beiden Filiae der Mammacarcinome unterscheiden sich hinsichtlich der Aktivität des API I von normalem Lebergewebe ($P<0,1$), jedoch auch von normalem Mammagewebe (n.s.). Es kommt also in der Leberfilia oder im angrenzenden alterierten Lebergewebe zu einem Anstieg von API I weit über das normale Maß im Lebergewebe und um so mehr im Mammagewebe hinaus.

Auch bei den Leberprimärtumoren ist ein Anstieg der Aktivität der AP sowie der API I und API III im Vergleich zum nicht alterierten Lebergewebe zu verzeichnen.

Bei den Bronchialcarcinomen kommt es zu einer Erhöhung der Aktivität der AP, der API I und API III, verglichen mit dem Primärtumor. Es bestehen nach dem Median-Test signifikante Unterschiede ($P<0,01$ bis $P<0,001$) des Medians und des Verteilungsmusters der einzelnen Werte zwischen dem Primärtumor und der Leberfilia. Auch hier sind die Aktivitäten der AP und der API I und API III des Leberfiliagewebes im Vergleich zum normalen Lebergewebe wiederum mäßig erhöht.

Tumorgewebe: Nachweis von API, die normalerweise nicht im Isoenzymmuster des Organs auftreten

Bemerkenswert ist, daß API II (das der Knochenbande bei der Serumelektrophorese entspricht) im Primärtumorgewebe von 4 von 13 Proben der Bronchialcarcinome nachzuweisen ist (=31 %). Dies deckt sich mit der Beobachtung von Gerlach (25), der berichtet, daß sich in 3 seiner Serumproben von Patienten mit Bronchial-, bzw. Mammacarcinom Knochenphosphatase nachweisen läßt, obwohl Knochenmetastasen nicht aufgefunden worden sind. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die im Serum entdeckte Knochenphosphatase nicht aus noch nicht entdeckten Knochenmetastasen stammt, sondern aus dem Primärtumor selbst, der in der Lage ist,

API II selbst zu synthetisieren.

Bei Fettlebern, Fettcirrhosen, postnekrotischen Cirrhosen und Schocklebern zeigt sich wiederum eine Aktivitätserhöhung der AP und der API I und III.

Hemmung durch l-Phenylalanin

Die Verwendung von Inhibitoren soll helfen, die API genauer zu identifizieren. Was die Aktivitätshemmung der API-Banden auf der Folie betrifft, so lassen sich keine Regelmäßigkeiten nachweisen. Möglicherweise hemmt die räumliche Einbettung der API in die Matrix der Celluloseacetatfolie die Wirkung des stereospezifischen (und damit von der räumlichen Anordnung abhängigen) Inhibitors l-Phenylalanin.

Dagegen zeigt die Hemmung der Aktivität der AP im Gewebsextrakt durch l-Phenylalanin recht gute Reproduzierbarkeit. So beträgt sie für Aorta zwischen 35 und 50 %, für Leber zwischen 8 und 26 % (in der Regel 10-14 %). Als krankheitsbedingte Veränderung kommt es im Aortengewebe mit zunehmender Degeneration im Rahmen der Arteriosklerose zu einer Verminderung der Aktivitätshemmung der AP durch l-Phenylalanin. Dieser Unterschied ist aber so gering, daß eine Nutzung dieser Abweichung durch Messung im Serum zur Beurteilung der Arteriosklerose nicht möglich ist. Denn im Serum liegen unterschiedliche AP-Fraktionen vor, von denen jede eine andere Phenylalaninhemmung aufweist, die möglicherweise sogar durch andere Krankheiten verändert ist. Deshalb wird die diagnostische Aussagekraft dieser Methode allein als gering einzuschätzen sein. Dieser Standpunkt steht im Gegensatz zu der Ansicht einiger Autoren, die versuchen, die API im Serum allein nach der Hemmbarkeit durch Inhibitoren zu beurteilen (31-34). Notwendig ist eine Kombination von verschiedenen Methoden zur Isoenzymtrennung, um die Organherkunft der AP im Serum zu ermitteln.

Tumorisoenzyme

In der Literatur wird über Tumor-API berichtet, die sich von den aus Organen bekannten API durch eine andere Wandergeschwindigkeit auf der Folie unterscheiden. So berichten Suzuki et al. (9), daß sie in 31 % ihres Untersuchungsgutes von hepatocellulären Carcinomen eine Hepatom-API feststellen können. Bei der elektrophoretischen Auftrennung der Seren im Polyacrylamidgel stellt sich das Hepatom-API als einzelne Bande anodisch der Leberbande dar. Von der Leber-AP unterscheidet sich die Hepatom-AP außerdem durch die Hemmung der Aktivität durch l-Phenylalanin, l-Homoarginin und durch Hitzedenaturierung.

Im Untersuchungsgut der vorliegenden Arbeit können auf CAF keine neuen API, die möglicherweise Tumorisoenzymen zuzuordnen wären, festgestellt werden. Möglicherweise sind Tumor-API mit dieser Methode nicht zu trennen. Wir glauben, daß zusätzliche Banden in der PAG-Elektrophorese auftreten können, da der Grad der Vernetzung des PAG bei großen Enzymkomplexen zusätzliche Banden erzeugen kann. Die CAF-Elektrophorese ist zur Trennung großmolekularer Verbindungen besser geeignet. Weitergehende Untersuchungen sollten zu diesem Thema noch durchgeführt werden. Insbesondere wäre die Untersuchung von Placentagewebe sehr interessant. Die meisten Tumorisoenzme stehen den API der frühen Entwicklungsgeschichte sehr nahe und stellen vermutlich keine Neumutationen dar, sondern werden durch Gene codiert, die in Placenta- und Amniongewebe aktiviert sind (9, 10, 11, 23).

Die Hemmbarkeit der Aktivität der AP in der Probe 660/76 fällt auf durch ihre Höhe von 61% (im Vergleich zu anderen Proben aus Leberprimärtumoren). Diese Probe zeigt die höchste Hemmbarkeit, die überhaupt bei AP in Lebergeweben sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Arbeit

Sebastian-Sehrs festgestellt wurde. Eine weitere Probe aus dem noch nicht alterierten Teil der Leber ist entnommen worden. Diese weist eine AP von 104 U/g Protein auf, eine API I von 63 U/g Protein und eine API III von 44 U/g Protein. API IV kommt im Gegensatz zum Leberprimärtumorgewebe nicht vor. Die Phenylalaninhemmung der AP beträgt 8 %, liegt also somit im Rahmen der Norm. - Bei der Leberprimärtumorprobe könnte es sich also um eine besondere tumortypische Variante der AP handeln, die sich hinsichtlich der Phenylalaninhemmung so verhält, wie es von Suzuki über die Hepatom-AP beschrieben worden ist.

Hepatom-AP - ein einheitliches, durch Elektrophorese in API I, III und IV zu trennendes Isoenzym?

Elektrophoretisch unterscheidet sich die obige Leberprimärtumorprobe nicht sehr von den anderen Leberproben. API IV ist in der Probe des unveränderten Teils der Leber nicht nachweisbar, ist aber gelegentlich in anderen Leberproben vertreten. Die außerordentlich hohe Hemmung der Aktivität durch Phenylalanin sowohl der AP als auch der API I, III und IV könnte einen Hinweis darauf geben, daß dieses Primärtumorgewebe Hepatom-AP enthält, die jedoch mit Hilfe der Elektrophorese auf CAF nicht eindeutig zu identifizieren ist.
Möglicherweise läßt sich die Hepatom-AP elektrophoretisch auf CAF in 3 Banden auftrennen, die hinsichtlich der Wandergeschwindigkeit den API I, III und IV gleichen, aber bezüglich der Phenylalaninhemmung andere Eigenschaften aufweisen.

Heterogenität oder Homogenität der AP aus einem diskreten Organgewebe?

Wie Sebastian-Sehr in ihrer Arbeit aufzeigt, läßt sich die AP vieler Organe mit Hilfe der Elektrophorese in Un-

tergruppen, die API auftrennen. Elektrophoretisch zeigen sich organspezifische "Isoenzymmuster".

Das obige Beispiel könnte zeigen, daß sich einheitliche Organ- oder Tumorisoenzyme elektrophoretisch in API-Banden trennen lassen. Wenn verschiedene Organ-AP, bzw. Tumor-AP mit gleicher Verteilung der Banden auf der Elektrophoresefolie eine verschiedene Aktivitätshemmung durch Phenylalanin aufweisen, dann bedeutet dies, daß die Bande x des einen Organs mit der Bande x des anderen Organs oder Tumors nicht identisch sein kann.

Daß ein einheitliches Isoenzym bestimmter Organherkunft elektrophoretisch eine Vielfalt von Banden hervorrufen kann, ist die Meinung Kaplans (14), der damit der von Moss (28) aufgestellten Hypothese der Heterogenität der verschiedenen API eines diskreten Organgewebes widerspricht. Kaplan nimmt an, daß durch die Aufbereitung zur Testlösung eine Gruppe weitgehend identischer, normalerweise membrangebundener Enzymmoleküle mit einer unterschiedlichen elektrischen Ladung versehen werden und deshalb trotz weitgehend gleichen Molekulargewichts verschiedene Wandergeschwindigkeiten im elektrischen Feld aufweisen. So gesehen, könnte es sich bei der Gruppe der drei Banden in Probe 660/76 (mit recht hoher Phenylalaninhemmung) durchaus um ein einheitliches Tumorisoenzym handeln.

Mechanismus der AP-Erhöhung im Serum

Im allgemeinen wird als Ursache der Erhöhung von Enzymen im Serum eine Schädigung der Zellmembran diskutiert, die eine vermehrte Elution der Enzyme ins Serum bewirkt (z.B. der CK und LDH im Falle des Herzinfarktes). Wie die vorliegende Untersuchung gezeigt hat, können Erkrankungen zu einer vermehrten Synthese von Enzym, in diesem Falle der AP, in der Zelle selbst führen. Bei vielen Krankheiten

insbesondere der Leber werden AP-Aktivitätserhöhungen in der Zelle selbst gefunden, die schon ohne Störung der Membranfunktion zu AP-Aktivitätserhöhungen im Serum führen können. Vermutlich kommt es aber bei der Schädigung eines Organs gleichzeitig zu einer AP-Aktivitätserhöhung in der Zelle sowie zu einer vermehrten Herauslösung der AP aus der Zelle, so daß beide Mechanismen zur Erhöhung der Aktivität der Serum-AP beitragen (49).

Anders ist es bei den Erkrankungen, die, wie im Falle der Arteriosklerose, mit degenerativen Veränderungen einhergehen. Mit zunehmender krankhafter Veränderung kommt es zu einer Verringerung der AP in der Zelle. Jedoch verfügt auch das gesunde Organ Aorta über so wenig AP, daß arteriosklerotische Veränderungen sich sicherlich nicht in Veränderungen der Aktivitätsanteile der API am Isoenzymmuster des Serums bemerkbar machen dürften.

Überlegungen zur Diagnostik

Die Arbeit Sebastian-Sehrs hat gezeigt, daß viele Organe ein bestimmtes Muster an API aufweisen. Die gleichen API können in ganz verschiedenen Organen vorkommen. Sie sind also nicht für ein Organ spezifisch. Diese verschiedenen API können durch Elution bei Schädigung der Zellen eines Organs in das Serum gespült und dort nachgewiesen werden. Weil im Serum nie die API nur eines Organs, sondern schon physiologischerweise die API aus mehreren Organen vorliegen, führt es bei auffällig hohen AP-Werten im Serum nicht weiter, eine Kongruenz des AP-Isoenzymmusters im Serum mit dem bekannten Isoenzymmuster der Organe zu finden. In der Diagnostik ist der Einsatz der API trotzdem wertvoll, denn die Erfahrung hat gezeigt, daß bei bestimmten Krankheiten typische Verschiebungen des API-Musters im Serum auftreten. Z.B. ist bekannt, daß im Serum die API I und III meist der Leber entstammen, das API II dem Knochen etc.. Wenn es sich klinisch abschätzen läßt, daß

die Beteiligung eines Organs, dem das jeweilige API im Serum als Erfahrungstatsache zugeordnet ist, nicht für die Erhöhung des API verantwortlich sein kann, wird es sich lohnen, das normale Isoenzymmuster anderer Organe mit dem des Serums zu vergleichen. Möglicherweise kann man auf diese Art die Diagnose stellen, indem man das geschädigte Organ herausfindet.

Komplizierend für die Diagnostik wirkt sich aus, daß gewisse Tumorgewebe API erzeugen können, die im Isoenzymmuster des jeweiligen Ursprungsorgans nicht vertreten sind. Wenn sich z.B. Krankheitsprozesse ausschließen lassen, die den Knochen betreffen, muß man bei einer Erhöhung des API II auch daran denken, daß möglicherweise ein Lungentumor dafür verantwortlich ist.

5. Zusammenfassung

Es werden unter Verwendung der von Siede und Seiffert erarbeiteten Methode der AP-Isoenzymtrennung auf Celluloseacetatfolie 35 Proben von Aortengewebe in verschiedenen Stadien der Arteriosklerose, 13 Proben aus Primärtumorgeweben aus der Lunge und 62 Proben pathologisch veränderter Lebergewebe untersucht. Untersuchungskriterien sind jeweils die spezifischen Aktivitäten der Gesamt-AP und der API, die Hemmung durch den stereospezifischen Inhibitor l-Phenylalanin und das Verhältnis der einzelnen API zueinander (Isoenzymquotienten).

Mit zunehmendem Grad der Arteriosklerose kommt es zu einer signifikanten Reduktion der AP im Aortengewebe und zu einer Reduktion der API I, III und besonders IV. Offensichtlich führt die zunehmende Degeneration des Aortengewebes im Sinne einer Arteriosklerose zu einem Verlust an AP und API.

Die pathologisch veränderten Lebergewebe weisen im Vergleich zum normalen Lebergewebe fast regelmäßig erhöhte Aktivitäten an AP, API I und III auf. Dieses könnte zusammen mit dem Mechanismus der vermehrten Elution der AP durch die geschädigte Leberzellmembran zu der regelmäßig beobachteten Erhöhung der AP und der API I und III im Serum von Leberkranken führen.

Die Leberfiliae von Tumorgeweben stimmen in ihrem Isoenzymmuster mit dem Gewebe der Leber und nicht mit dem der Primärtumoren (aus Lunge und Mamma) überein. Ausnahme machen die Leberfiliae der Gallenblasencarcinome, die signifikant höhere Aktivitäten an API IV aufweisen als das Lebergewebe und darin mit dem Gallenblasengewebe übereinstimmen. Offensichtlich besitzt die Mehrheit der Tumorzellen kein tumorspezifisches Isoenzymmuster.

Auffällig ist das Vorkommen von API II in über 30 % der Proben aus dem Gewebe von Lungenprimärtumoren. Primärtumoren aus der Lunge sind anscheinend ungewöhnlich häufig in der Lage, API II (=Knochenisoenzym) zu synthetisieren.

Auffällig ist auch die hohe Phenylalaninhemmung aller 3 Isoenzymbanden einer Probe eines hepatocellulären Carcinoms, die den Verdacht nahelegt, daß es sich um eine Hepatom-AP handeln könnte.

6. Literaturverzeichnis

1. Siede W.H. and Seiffert U.B.: Quantitative alkaline phosphatase isoenzym determination by electrophoresis on cellulose acetate membranes. Clin. Chem. 23/1, 28 ff (1977)

2. Gunkel U.: Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase im Serum. Inaugural-Dissertation, Frankfurt/Main (1979)

3. Morton R.K.: The purification of alkaline phosphatases of animal tissues. Biochem. J. 57, 595 ff (1954)

4. Woosmann H., Kreher A.C. und Nitschkoff S.: Aktivitätsschwankungen der Alkalischen Phosphatase am Gefäßsystem bei der experimentellen Hypertonie der Ratte. Acta histochem. Bd. 58, 11 ff (1977)

5. Sherlock S. and Walshe V.: Hepatic alkaline phosphatase: histological and microchemical studies on liver tissue in normal subjects and in liver and in bone disease. J.Path.Bact. 59, 615 ff (1947)

6. Cleveland F.P., Richfield D.F., Gall E.A. and Shiff L.: Needle biopsy of the liver V. Observations on the distribution of alkaline phosphatase and its diagnostic significance. Arch.Path. 49, 333 ff (1950)

7. Hägerstrand I: Distribution of alkaline phosphatase activity in healthy and diseased human liver tissue. Acta path.microbiol.scand.Sect. A, 83, 519 ff (1975)

8. Sebastian-Sehr I.: Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase in menschlichen Organen. Inaugural-Dissertation, Frankfurt/Main (1981)

9. Suzuki H., Iino S., Endo Y., Torii M., Miki K. and Oda T.: Tumor-specific alkaline phosphatase in hepatoma. Ann.N.Y.Acad.Sci. 259, 307 ff (1975)

10. Hagashino K., Kudo S., Yamamura Y. et al.: Possible identity between the hepatoma alkaline phosphatase and an isoenzyme of human amniotic membrane. Clin. Chim.Acta 60, 267 ff (1975)

11. Fishman W.H., Inglis N.R., Stolbach L.L. et al.: A serum alkaline isoenzyme of human neoplastic cell origin. Cancer Res. 28, 150 ff (1968)

12. Ray H.D.: Plasma phosphatase. I. Method of determination. Some properties of the enzyme. J.Biol.Chem. 89, 235 ff (1930)

13. Fishman W.H.: Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. Am.J.Med. 56, 617 ff (1974)

14. Kaplan M.M.: Progress in hepatologie: Alkaline phosphatase. Gastroenterology 62/3, 452 ff (1972)

15. Reale E.: Electron microscopic localization of alkaline phosphatase from material prepared with the cryostatmicrotome. Exp.Cell.Res. 26, 210 ff (1962)

16. Goldfischer S., Essner E. and Novikoff A.B.: The localization of phosphatase activities at the level of ultrastructure. J.Histochem. 12, 72 ff (1964)

17. Newton M.A.: The clinical application of alkaline phosphatase electrophoresis. Q.J.Med. 36, 17 ff (1967)

18. Kaplan M.M., Rogers L.: Separation of serum alkaline phosphatase isoenzymes by polyacrylamid-gel-electrophoresis. Lancet 2, 1029 ff (1969)

19. Mc.Master Y., Tennant R., Clubb J.S. et al.: The mechanism of serum alkaline phosphatase in pregnancy. J.Obstet.Gynaecol.Brit.Commonw. 71, 735 (1964)

20. Lorentz H., Flatter B., Heidrich D.: Disc-Elektrophorese multipler Formen Alkalischer Phosphatasen. Untersuchung über Alkalische Phosphatasen menschlicher Gewebe. I. Mitteilung. J.clin.chem.clin. biochem. 12, 81-86 (1974)

21. Siede W.H.: persönliche Mitteilung

22. Stolbach L.L., Krant M.J., Fishman W.H.: Ectopic production of alkaline phosphatase isoenzymes in patients with cancer. N.Eng.J.Med. 281, 757 ff (1969)

23. Fishman W.H.: Immunological and biochemical approaches to alkaline phosphatase isoenzyme analysis: The Regan isoenzyme. An.N.Y.Acad.Sci. 116, (1969)

24. Klein U.E.: Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase. Dtsch. med. Wochenschrift 92, 526 ff (1969)

25. Gerlach U., Hiby W., Paul L.: Über den diagnostischen Wert der Bestimmung von Isoenzymen der alkalischen Phosphatase im Serum. Med. Welt 21, 1252 ff, 27, (1970)

26. Johnson R.B., Ellingboe K., Gibbs P.: A study of various electrophoretic and inhibition techniques for separating serum alkaline phosphatase isoenzymes. Clin.Chem. 18/2, 110 ff (1972)

27. Posen S., Neale F.C. and Clubb J.S.: Heat inactivation in the study of human alkaline phosphatases. Ann.Intern.Med. 62, 1234 ff (1965)

28. Moss D.W.: The heterogeneity of human alkaline phosphatase. Fed.Europ.Biochem.Soc.Syn. 18, 227 ff (1970)

29. Fishman W.H.: Introduction to: The phosphohydrolases: Their biology, biochemstry and clinical enzymology. Ann.N.Y.Acad.Sci. 166, 367 ff (1969)

30. Posen S., Neale F.C., Birkett D.J. et al.: Intestinal alkaline phosphatase in human serum. J.Clin. Pathol. 48, 81 ff (1967)

31. Fishman W.H., Green S., Inglis N.I.: L-phenylalanine: an organ-specific inhibitor of human intestinal alkaline phosphatase. Nature 198, 685 ff (1963)

32. Fishman W.H., Sie H.G.: L-homoarginine: an inhibitor of serum, bone and liver alkaline phosphatase. Clin.Chim.Acta 29, 339 ff (1970)

33. Fishman W.H., Gosh N.H.: Isoenzymes of human alkaline phosphatase. Adv.Clin.Chem. 10, 255 (1967)

34. Horne M., Cornish C.J., Posen S.: Use of urea denaturation in the identification of human alkaline phosphatases. J.Lab.Clin.Med. 72, 905 (1968)

35. Fitzgerald M.X., Jenelly J.J., McGeeney K.: The value of differential alkaline phosphatase thermostability in clinical diagnosis. Am.J.Clin.Pathol. 51, 194 ff (1969)

36. Dingjan P.G., Postma T., Stroes J.A.P.: The diagnostic value of certain alkaline phosphatase isoenzyme patterns in human serum. Fractions obtained by polyacrylamid disc electrophoresis. Clin.Chim.Acta 60, 169 ff (1975)

37. Rhone D.P., Mizuno F.M., Gidaspow H.: Profiles of serum isoenzymes of alkaline phosphatase in hepatobiliary disorders using cellulose acetate electrophoresis and organ-specific inhibitors. Ann.Clin. Lab.Science 3,/5, 353 ff (1973)

38. Winkelmann J., Nadler S., Demetriou J., Pileggi V.J.: The clinical usefulness of alkaline phosphatase isoenzyme determination. Am.J.Pathol. 57, 625 ff (1972)

39. Price C.P., Hill P.G., Sammons H.G.: The nature of the alkaline phosphatases of bile. J.Clin.Pathol. 25, 149 ff (1972)

40. Hausamen T.H., Rick W., Groß W. and Helger R.: Optimal Conditions for the determination of the serum alkaline phosphatase by a new kinetic method. Clin. Chim.Acta 15, 241 ff (1967)

41. Weichselbaum T.E.: An accurate and rapid method for the determination.. Am.J.Path. 16, 40 ff (1946)

42. Beckman Instruction Manual RM-JM-3

43. Sachs L.: Statistische Methoden. Springer Verlag (1979)

44. Stolbach L., Krant M.J., Inglis N.J. and Fishman W.H.: Correlation of serum l-phenylalanine-sensitive alkaline phosphatase, derived from intestine, with the ABO blood group of cirrhotics. Gastroenterology 52/5, 819 ff (1967)

45. Fritsche H.A., Adam-Park R.H.: Celluloseacetate electrophoresis of alkaline phosphatase isoenzymes in human serum and tissue. Clinical Chem. 18/5, 417 ff (1972)

46. Bahr M., Wilkinson J.H.: Urea as a selective inhibitor of human tissue alkaline phosphatase. Clin.Chim. Acta 17, 367 ff (1967)

47. Robinson J.C., Pierce J.E.: Differential action of neuraminidase of human serum alkaline phosphatases. Nature 204, 472 ff (1964)

48. Boyer S.H.: Human organ alkaline phosphatases: Discrimination by several means including starch-gel electrophoresis of antienzyme-enzyme supernatant fluids. Ann.N.Y.Acad.Sci. 103, 938 ff (1963)

49. Seiffert U.B. and H.W.Siede: Alkaline phosphatase isoenzymes in serum of rats during cholestasis. Res. Exp.Med. 179, 269-274 (1981)

7. Tabellarischer Anhang

Tab. I: Spezifische Aktivität und Phenylalaninhemmung von Proben aus Aortengeweben der Gruppe 1 (makroskopisch nicht sichtbar verändertes Aortengewebe bis vereinzelte bis linsengroße nicht erhabene atheromatöse Plaques)

Sekt.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
823/76	128	22	0	13	94	0	46	81	-	49	38	-
594/76	182	17	0	55	110	0	32	63	-	49	19	-
649/76	100	0	0	0	100	0	13	-	-	-	13	-
643/76	50	0	0	0	50	0	4	-	-	-	4	-
21/77	96	6	0	19	71	0	42	63	-	91	27	-
26/77	19	6	0	3	8	3	65	76	-	55	63	42
28/77	16	4	0	2	10	1	40	59	-	56	38	25
27/77	34	20	0	12	2	1	55	74	-	75	-320	40
16/77	136	39	0	21	76	0	58	51	-	73	57	-
10/77	139	7	0	7	118	7	61	60	-	60	58	100
8/77	48	0	0	0	48	0	61	-	-	-	68	-
11/77	36	4	11	22	0	0	69	100	0	100	-	-
661/76	9	EP nicht auswertbar					25	EP nicht auswertbar				
20/77	38	EP nicht auswertbar					66	EP nicht auswertbar				
9/77	118	EP nicht auswertbar					64	EP nicht auswertbar				

Tab. II: Isoenzymquotienten von Proben aus Aortengeweben der Gruppe 1

Sekt.Nr.	Isoenzymquotienten					
	API I / API III	API I / API IV	API III / API IV	API V / API I	API V / API III	API V / API IV
823/76	1,7	0,2	0,1	0	0	0
594/76	0,3	0,2	0,5	0	0	0
649/76	1	0	0	1	1	0
643/76	1	0	0	1	1	0
21/77	0,3	0,1	0,3	0	0	0
26/77	2	0,8	0,4	0,5	1	0,4
28/77	2	0,4	0,2	0,3	0,5	0,1
27/77	1,7	10	6	0,1	0,1	0,5
16/77	1,9	0,5	0,3	0	0	0
10/77	1	0,1	0,1	1	1	0,1
8/77	1	0	0	1	1	0
11/77	0,2	x	x	0	0	1
661/76	-	-	-	-	-	-
20/77	-	-	-	-	-	-
9/77	-	-	-	-	-	-

Tab. III: Spezifische Aktivität und Phenylalaninhemmung von Proben aus Aortengeweben der Gruppe 2 (vermehrte atheromatöse Plaques bis beetartig konfluierende atheromatöse Veränderungen)

Sekt.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
853/76	24	0	0	2	19	2	54	-	-	100	53	22
25/77	20	5	0	0	11	8	64	71	-	-	50	95
41/77	16	5	0	5	5	0	13	-39	-	26	51	-
42/77	11	4	0	4	4	0	23	-50	-	39	89	-
30/77	32	8	0	5	15	4	57	56	-	43	63	60
7/77	109	11	0	11	76	11	63	62	-	62	62	62
39/77	33	EP nicht auswertbar					50	EP nicht auswertbar				
662/76	12	EP nicht auswertbar					0	EP nicht auswertbar				
518/76	59	EP nicht auswertbar					26	EP nicht auswertbar				
17/77	38	EP nicht auswertbar					16	EP nicht auswertbar				
39/77	24	EP nicht auswertbar					68	EP nicht auswertbar				

Tab. IV: Isoenzymquotienten von Proben aus Aortengeweben der Gruppe 2

Sekt.Nr.	Isoenzymquotienten					
	API I / API III	API I / API IV	API III / API IV	API V / API I	API V / API III	API V / API IV
853/76	0	0	0,1	x	1	0,1
25/77	x	0,5	0	1,6	x	0,7
41/77	1	1	1	0	0	0
42/77	1	1	1	0	0	0
30/77	1,6	0,5	0,3	0,5	0,8	0,3
7/77	1	0,1	0,1	1	1	0,1
39/77	-	-	-	-	-	-
662/76	-	-	-	-	-	-
518/76	-	-	-	-	-	-
17/77	-	-	-	-	-	-
39/77	-	-	-	-	-	-

Tab. V: Spezifische Aktivität und Phenylalaninhemmung von Proben aus Aortengeweben der Gruppe 3 (dichte konfluierende atheromatöse Beete mit Verkalkung und/oder Ulceration)

Sekt.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
841/76	13	0	0	3	9	0	66	-	-	90	50	-
842/76	12	3	0	2	7	0	44	100	-	86	8	-
19/77	21	15	0	6	0	0	35	38	-	84	-	-
31/77	21	4	0	3	13	2	50	13	-	-32	74	47
68/77	22	7	0	8	5	2	21	12	-	9	52	37
82/77	8	1	0	2	5	1	18	-86	-	-65	61	0
110/77	115	0	0	0	115	0	5	-	-	-	5	-
125/77	52	4	0	0	48	0	2	100	-	-	-7	-
23/77	39	EP nicht auswertbar					66	EP nicht auswertbar				

Tab. VI: Isoenzymquotienten von Proben aus Aortengeweben der Gruppe 3

Sekt.Nr.	Isoenzymquotienten					
	API I / API III	API I / API IV	API III / API IV	API V / API I	API V / API III	API V / API IV
841/76	0	0	0,3	1	0	0
842/76	1,5	0,4	0,3	0	0	0
19/77	2,5	x	x	0	0	1
31/77	1,3	0,3	0,2	0,5	0,6	0,2
68/77	0,9	1,4	1,6	0,3	0,3	0,4
82/77	0,5	0,2	0,4	1	0,5	0,2
110/77	1	0	0	1	1	0
125/77	x	0,1	0	0	1	0
23/77	-	-	-	-	-	-

Tab. VII: Spezifische Aktivität und Phenylalaninhemmung von Proben aus Primärtumorgeweben aus der Lunge

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
588/76	22	2	0	2	18	0	11	100	-	-110	15	-
607/76	121	15	0	25	80	0	12	63	-	42	-8	-
640/76	71	0	0	7	64	0	15	-	-	14	16	-
498/76	115	0	0	0	110	5	33	-	-	-	28	-36
646/76	228	0	37	111	80	0	0	-	100	-13	-29	-
491/76	75	0	0	0	75	0	33	-	-	-	33	-
583/76	137	0	0	32	105	0	5	-	-	39	5	-
918/76	178	18	0	67	70	23	39	37	-	3	61	75
19/77	145	2	4	11	23	106	38	100	-186	100	68	31
100/77	170	16	0	47	106	0	14	8	-	8	18	-
618/76	445	87	87	87	183	0	11	39	39	39	-28	-
109/77	118	5	0	80	32	0	13	16	-	31	-30	-
249/77	95	0	34	20	40	0	8	-	14	-10	11	-

Tab. VIII: Isoenzymquotienten von Proben aus Primärtumorgewebe aus der Lunge

Sekt.Nr.	Isoenzymquotienten					
	API I / API III	API I / API IV	API III / API IV	API V / API I	API V / API III	API V / API IV
588/76	1	0,1	0,1	0	0	0
607/76	0,6	0,2	0,3	0	0	0
640/76	0	0	0,1	1	0	0
498/76	1	0	0	x	x	0,1
646/76	0	0	1,4	1	0	0
491/76	1	0	0	1	1	0
583/76	0	0	0,3	1	0	0
918/76	0,3	0,3	1	1,3	0,3	0,3
19/77	0,2	0,1	0,5	53	0,1	4
100/77	0,3	0,2	0,4	0	0	0
618/76	1	0,5	0,5	0	0	0
109/77	0,1	0,2	2,5	0	0	0
249/77	0	0	0,5	1	0	0

Tab. IX: Spezifische Aktivität und Phenylalaninhemmung von Proben aus Leberfiliagewebe von Lungentumoren

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
588/76	368	274	0	79	15	0	3	-8	-	24	100	-
607/76	293	118	0	176	0	0	14	34	-	2	-	-
640/76	97	8	0	53	36	0	0	-72	-	5	9	-
498/76	476	412	0	64	0	0	24	65	-	-69	-	-
646/76	601	549	0	52	0	0	2	8	-	-60	-	-
491/76	171	34	0	137	0	0	30	26	-	31	-	-
583/76	226	165	0	61	0	0	-24	-15	-	-60	-	-
918/76	793	628	0	165	0	0	13	11	-	17	-	-
19/77	455	321	0	134	0	0	25	12	-	54	-	-
100/77	304	48	0	256	0	0	6	8	-	5	-	-
618/76	498	232	0	257	0	0	8	24	-	-2	-	-

Tab. X: Isoenzymquotienten von Proben aus Leberfiliagewebe von Lungentumoren

Sekt.Nr.	Isoenzymquotienten					
	API I / API III	API I / API IV	API III / API IV	API V / API I	API V / API III	API V / API IV
588/76	3,5	18,3	5,3	0	0	0
607/76	0,7	x	x	0	0	1
640/76	0,2	0,2	1,5	0	0	0
498/76	6,4	x	x	0	0	1
646/76	10,6	x	x	0	0	1
491/76	0,2	x	x	0	0	1
583/76	2,7	x	x	0	0	1
918/76	3,8	x	x	0	0	1
19/77	2,4	x	x	0	0	1
100/77	0,2	x	x	0	0	1
618/76	0,9	x	x	0	0	1

Tab. XI: Spezifische Aktivität und Phenylalaninhemmung von Proben aus Leberfiliagewebe von Mammacarcinomen

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
510/76	465	262	0	203	0	0	26	37	-	12	-	-
39/77	292	243	0	49	0	0	26	27	-	20	-	-

Tab. XII: Isoenzymquotienten von Proben aus Leberfiliagewebe von Mammacarcinomen

Sek.Nr.	Isoenzymquotienten					
	API I / API III	API I / API IV	API III / API IV	API V / API I	API V / API III	API V / API IV
510/76	1,3	x	x	0	0	1
39/77	4,9	x	x	0	0	1

Tab.XIII: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III von Proben aus Leberprimärtumorgewebe

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
504/76	431	303	0	128	0	0	15	53	-	-77	-	-	2,4
587/76	1325	463	0	715	147	0	18	18	-	21	5	-	0,6
231/77	361	288	0	73	0	0	13	20	-	-14	-	-	3,9
605/76	1127	1000	0	130	0	0	6	4	-	23	-	-	7,7
245/77	291	63	0	228	0	0	9	35	-	-10	-	-	0,3
660/76	38	5	0	21	12	0	61	66	-	71	40	-	0,2

Tab. XIV: Spezifische Aktivität und Phenylalaninhemmung von Proben aus Leberfiliagewebe von Gallenblasencarcinomen

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)					
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V
12/77	1143	720	0	350	70	0	13	1	-	22	100	-
248/77	66	26	0	31	8	0	11	49	-	16	48	-

Tab. XV: Isoenzymquotienten von Proben aus Leberfiliagewebe von Gallenblasencarcinomen

Sek.Nr.	Isoenzymquotienten					
	API I / API III	API I / API IV	API III / API IV	API V / API I	API V / API III	API V / API IV
12/77	2,1	10,3	5,0	0	0	0
248/77	0,8	3,3	3,9	0	0	0

Tab. XVI: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III von Proben aus Lebertumorgewebe (Werte der Gruppen Leberprimärtumorgewebe und Leberfiliagewebe von Mamma-, Bronchial- und Gallenblasencarcinomen)

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
588/76	368	274	0	79	15	0	3	-8	-	24	100	-	3,5
607/76	293	118	0	176	0	0	14	34	-	2	-	-	0,7
640/76	97	8	0	53	36	0	0	-72	-	5	9	-	0,2
498/76	476	412	0	64	0	0	24	65	-	-69	-	-	6,4
646/76	601	549	0	52	0	0	2	8	-	-60	-	-	10,6
491/76	171	34	0	137	0	0	30	26	-	31	-	-	0,3
583/76	226	165	0	61	0	0	-24	-15	-	-60	-	-	2,7
918/76	793	628	0	165	0	0	13	11	-	17	-	-	3,8
19/77	455	321	0	134	0	0	25	12	-	54	-	-	2,4
100/77	304	48	0	256	0	0	6	8	-	5	-	-	0,2
618/76	498	232	0	257	0	0	8	24	-	-2	-	-	0,9
510/76	465	262	0	203	0	0	26	37	-	12	-	-	1,3
39/77	292	243	0	49	0	0	26	27	-	20	-	-	5,0
504/76	431	303	0	128	0	0	15	53	-	-77	-	-	2,4
587/76	1325	463	0	715	147	0	18	18	-	21	5	-	0,6
23/77	361	288	0	73	0	0	13	20	-	-14	-	-	3,9
605/76	1127	1000	0	130	0	0	6	4	-	23	-	-	7,7
245/77	291	63	0	228	0	0	9	35	-	-10	-	-	0,3
600/76	38	5	0	21	12	0	61	66	-	71	40	-	0,2
12/77	1143	720	0	350	70	0	13	1	-	22	100	-	2,1
248/77	66	26	0	31	8	0	11	49	-	16	48	-	0,8

Tab.XVII: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III der Proben der Gruppe Fettlebergewebe

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
408/77	120	87	0	66	0	0	11	31	-	28	-	-	1,3
490/76	54	43	0	11	0	0	50	47	-	64	-	-	3,9
380/77	438	266	0	172	0	0	13	0	-	34	-	-	1,5
580/76	203	133	0	70	0	0	15	17	-	11	-	-	1,9
802/76	80	59	0	21	0	0	38	57	-	15	-	-	2,8
168/77	51	38	0	13	0	0	12	16	-	0	-	-	2,1
846/76	270	254	0	16	0	0	20	30	-	-138	-	-	15,8
410/77	408	133	0	275	0	0	11	36	-	-1	-	-	0,5
854/76	374	295	0	79	0	0	13	36	-	-73	-	-	3,7
8/77	167	69	0	98	0	0	20	27	-	-23	-	-	6,3
84/77	167	69	0	98	0	0	12	36	-	-5	-	-	0,7
85/77	194	174	0	20	0	0	11	20	-	-65	-	-	8,7
808/76	474	244	0	230	0	0	12	43	-	-21	-	-	1,1

Tab.XVIII: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III der Proben der Gruppe Fettlebercirrhose

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
184/77	113	31	0	82	0	0	11	-10	-	20	-	-	0,4
179/77	377	224	0	153	0	0	10	18	-	-1	-	-	1,5
228/77	213	170	0	43	0	0	10	12	-	5	-	-	4,0
344/77	255	231	0	24	0	0	9	7	-	33	-	-	9,6
354/77	1799	120	0	1679	0	0	12	12	-	12	-	-	0,1

Tab. XIX: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III der Proben der Gruppe der Lebergewebe mit postnekrotischer Cirrhose

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
480/76	276	104	0	172	0	0	32	31	-	33	-	-	0,6
831/76	687	277	0	410	0	0	15	80	-	-30	-	-	0,7
48/77	674	471	0	203	0	0	28	28	-	29	-	-	2,3
807/76	270	214	0	57	0	0	0	-24	-	91	-	-	3,8
561/76	139	125	0	14	0	0	11	14	-	-6	-	-	8,9
356/77	230	30	0	200	0	0	11	-20	-	16	-	-	0,2
645/76	180	148	0	32	0	0	35	28	-	69	-	-	4,6
51/77	829	628	0	203	0	0	13	15	-	7	-	-	3,1
65/77	522	418	0	104	0	0	14	12	-	23	-	-	4,0
843/76	107	41	0	66	0	0	30	59	-	13	-	-	0,6
788/76	148	134	0	14	0	0	8	34	-	-235	-	-	9,6
775/76	417	56	0	360	0	0	0	30	-	-5	-	-	0,2
22/77	789	91	0	152	546	0	14	76	-	-29	41	-	0,6
64/77	327	252	0	75	0	0	11	12	-	9	-	-	3,4

Tab. XX: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III der Proben der Gruppe der Schocklebergewebe

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
568/76	226	175	0	51	0	0	13	11	-	20	-	-	3,4
553/76	611	568	0	44	0	0	24	31	-	-78	-	-	12,9
545/76	11	3	0	1	7	0	2	73	-	-125	-14	-	3,0
847/76	439	197	0	242	0	0	11	-7	-	25	-	-	0,8

Tab. XXI: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III der Proben der Gruppe der Lebergewebe der toxischen Hepatosen

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
611/76	937	791	0	146	0	0	9	12	-	-12	-	-	5,4
52/77	201	170	0	31	0	0	30	29	-	35	-	-	5,5
126/77	569	245	0	324	0	0	16	8	-	23	-	-	0,8

Tab. XXII: Spezifische Aktivität, Phenylalaninhemmung und Isoenzymquotient API I/ API III der Proben der Gruppe der Lebergewebe mit Siderose

Sek.Nr.	spez.Akt.(U/g Protein)						Phenylalaninhemmung (%)						IQ
	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	AP	API I	API II	API III	API IV	API V	API I / API III
104/77	52	28	0	24	0	0	14	21	-	4	-	-	1,2
113/77	247	174	0	73	0	0	19	2	-	59	-	-	2,4

Lebenslauf

Am 19. November 1948 wurde ich in Frankfurt am Main geboren. Mein Vater war kaufmännischer Angestellter.

Vom 20.4.55 bis zum 12.4.60 besuchte ich die Volksschule in Frankfurt. Danach wechselte ich zur Mittelschule über, die ich am 17.3.66 mit der "Mittleren Reife" abschloß.

Im April 1966 erhielt ich eine Stelle als Chemielaborantenlehrling bei der Firma Hoechst A.G. Ich erwarb den Gehilfenbrief und arbeitete noch fünf Monate als Chemielaborant.

Danach besuchte ich vom 4.9.1969 bis zum 22.1.1972 das Hessenkolleg in Frankfurt am Main und erwarb die "Allgemeine Hochschulreife".

Am 1.4.1972 begann ich das Studium der Medizin in Frankfurt am Main, das ich am 26.4.1979 mit dem dritten Teil des Staatsexamens abschloß.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 21.5.1979 erteilt.

Vom 2. Juli 1979 bis zum 30. September 1980 war ich im Rahmen meines Wehrdienstes sowohl als Truppenarzt als auch als stellvertretender Fliegerarzt beschäftigt.

Vom 1. Dezember 1980 bis zum 30. September 1981 hatte ich eine Assistenzarztstelle in der Diabetesklinik Bad Oeynhausen.

In der Zeit vom 1.3.82 bis zum 30.4.83 arbeitete ich als Assistenzarzt des Krankenhauses "Maria Hilf"/Warstein.

Seit dem 1.5.83 bin ich in der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Korbach beschäftigt.

Medebach, den 3. Mai 1983

Dr. [illegible]

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Muster der Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase im krankhaft veränderten Gewebe des Menschen" im Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Prof. Dr. U. Seiffert mit Unterstützung durch Dr. H.W. Siede ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Medebach, den 3. Mai 1983

Dieter Jörg

Dank

Herrn Prof. Dr. U. Seiffert danke ich für die Überlassung des Themas und für seine hilfreichen Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Siede, der mir sowohl bei der Durchführung der Experimente als auch bei deren Auswertung hilfreiche Ratschläge gab.

Herrn Prof. Dr. Hübner, Pathologisches Institut der Universität Frankfurt, danke ich für die Überlassung der Organproben.

Ferner möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des medizinischen Zentrallabors herzlich bedanken, die mir mit praktischen Hinweisen geholfen haben.